Floseal, matrice hémostatique



Mode d'emploi

NE PAS INJECTER.

La matrice hémostatique FLOSEAL (« matrice FLOSEAL ») ne doit pas être injectée dans les vaisseaux sanguins.

Description du dispositif

La matrice FLOSEAL est composée d'une matrice gélatineuse d'origine bovine, de thrombine d'origine humaine, d'embouts applicateurs et de plusieurs accessoires de mélange. Ces accessoires de mélange comprennent une seringue avec un raccord Luer femelle complet, une petite cuvette et une seringue de 5 mL pourvue d'une aiguille et sont destinés à faciliter la reconstitution et le mélange de la thrombine dans la matrice gélatineuse. Les embouts applicateurs servent à faciliter l'administration de la matrice FLOSEAL sur le site à traiter. (Pour connaître le contenu d'un emballage particulier, consulter le tableau dans la section « Présentation ».)

La matrice gélatineuse est composée de granules de gélatine réticulées. Elle est stérile et apyrogène et est contenue dans une seringue jetable standard. La thrombine (humaine) est une préparation poudreuse stérile, apyrogène, lyophilisée, chauffée à la vapeur et créée à partir d'un pool de plasma humain. La solution de chlorure de calcium est une solution stérile et apyrogène. Après la reconstitution de la thrombine lyophilisée dans la solution de chlorure de calcium, la solution de thrombine résultante contient 500 UI/mL de thrombine (humaine).

Le plasma destiné au fractionnement obtenu de centres de prélèvement autorisés aux États-Unis est utilisé pour produire la substance en vrac en poudre FEIBA, à partir de laquelle on produit la thrombine. (Le produit final, FEIBA VH, un complexe coagulant anti-inhibiteur fabriqué par Baxter Healthcare Corporation à partir de la même substance en vrac, est utilisé sous licence et distribué aux États-Unis et au Canada pour la maîtrise des épisodes de saignements spontanés ou pour assurer une hémostase adéquate durant les interventions chirurgicales chez les patients souffrant d'hémophilie A et B associée à la présence d'inhibiteurs.) La thrombine résulte de la dissolution de la substance en poudre FEIBA et de l'incubation de la solution de chlorure de calcium. La prothrombine est alors activée et on obtient la thrombine. Après plusieurs étapes de filtration, la solution en vrac finale est lyophilisée. La solution de chlorure de calcium est préparée à l'aide de chlorure de calcium respectant les spécifications de la Pharmacopée européenne et de la US Pharmacopeia.

La thrombine est fabriquée à partir d'un pool de plasma humain. Il a été démontré que le traitement à la vapeur en deux étapes utilisé lors de sa fabrication peut efficacement réduire le nombre de virus à enveloppe lipidique et non lipidique. Toutefois, à ce jour, aucune procédure n'a permis d'éliminer entièrement le risque d'infectiosité virale des substituts du plasma humain (voir Mises en garde).

Le processus de fabrication de la matrice FLOSEAL comprend des étapes de préparation visant à réduire le risque de transmission des virus. Plusieurs étapes sont effectuées lors de la fabrication du composant de la matrice gélatineuse afin de réduire le risque de transmission de virus. Les facteurs de réduction de la charge virale ($\log_{10}$) pour la fabrication du composant de la matrice gélatineuse sont affichés dans le tableau ci-dessous.

Facteurs de réduction pour l'élimination des virus et/ou l'inactivation virale lors de la fabrication de la matrice gélatineuse		
	Facteur de réduction de la charge virale pour les virus testés	
Étape de fabrication	**BVDV**	**PPV**
Traitement de base (NaOH)	>5,42	3,99
Réticulation chimique	>4,96	1,06
Traitement thermique	>6,46	1,87

La fabrication de la thrombine inclut un processus de traitement à la vapeur en deux étapes. Les facteurs de réduction de la charge virale (log_{10}) pour la thrombine sont affichés dans le tableau ci-dessous.

Facteur de réduction de la charge virale pour la thrombine (humaine)		
Virus testés	**Adsorption de DEAE-Sephadex** (rapports d'étude reg528e, reg610e)	**Traitement à la vapeur en deux étapes** (rapports d'étude reg637e) Moyenne *[valeurs pour exécutions individuelles]*
HIV-1	2,0	>5,9 *[>5,9/>5,8]*
HAV	n.d.	>5,2 *[>5,8/>4,7]*
BVDV	n.d.	>5,6 *[>5,6/>5,6]*
TBEV	3,0	n.d.
PRV	3,1	>6,7 *[>6,7/>6,6]*
MMV	n.d.	≤1,0 *[0,9/0,9]*
B19V	1,7	4,8

a.d. = aucune donnée

La matrice FLOSEAL est une combinaison du composant de la matrice gélatineuse et du composant de thrombine (humaine) reconstituée. La thrombine doit être ajoutée au composant de la matrice gélatineuse avant l'utilisation. La matrice FLOSEAL est biocompatible et se résorbe en 6 à 8 semaines, ce qui correspond à la cicatrisation normale de la plaie. La matrice FLOSEAL est conçue uniquement pour une administration topique.

Indications

La matrice FLOSEAL est indiquée au cours d'interventions chirurgicales (sauf ophtalmologiques) en tant qu'adjuvant à l'hémostase lorsque la maîtrise des hémorragies par ligature ou autres procédures conventionnelles est inefficace ou impraticable.

Contre-indications

- Ne pas injecter ou comprimer la matrice FLOSEAL dans les vaisseaux sanguins. Ne pas appliquer la matrice FLOSEAL en l'absence de débit sanguin, par exemple dans le cas de vaisseaux clampés ou de pontage, car cela peut entraîner la formation d'un important caillot intravasculaire ou même le décès.
- Ne pas injecter la matrice FLOSEAL directement dans les tissus.
- Ne pas utiliser la matrice FLOSEAL dans la couture d'une incision de la peau, car cela peut nuire à la guérison des parois cutanées en raison de l'interposition mécanique de la gélatine.
- Les patients ayant des allergies connues aux substances d'origine bovine ne doivent pas utiliser la matrice FLOSEAL.

Mises en garde

- La matrice FLOSEAL contient de la thrombine fabriquée à partir de plasma humain. Les dérivés du plasma humain peuvent contenir des agents infectieux, tels que des virus pathogènes. Le risque de transmission de maladies infectieuses a été réduit par un contrôle de la sélection des donneurs de plasma en vue d'exclure ceux ayant été exposés à certains virus. Cette sélection est effectuée par l'analyse des dons visant la détection de certaines infections virales et par l'inactivation et l'élimination de certains virus. Malgré ces mesures, il est impossible d'exclure totalement la possibilité de transmission de maladie infectieuse par les dérivés du plasma. Comme ce produit est un dérivé du sang humain, son administration comporte un risque de transmission d'agents infectieux tels que des virus et, en théorie, l'agent responsable de la maladie de Creutzfeldt-Jakob. Les médecins et autres professionnels de la santé sont tenus de signaler à Baxter Healthcare Corporation TOUTE infection ayant pu être transmise par ce produit. Le médecin doit discuter avec le patient des avantages et des risques de ce produit.
- La matrice FLOSEAL n'est pas conçue pour remplacer la pratique de techniques chirurgicales méticuleuses, la mise en place adéquate de ligatures ou toute autre intervention conventionnelle pour l'hémostase. La matrice FLOSEAL sert à maîtriser les saignements lors d'une chirurgie, des suintements aux jets de sang, et ne doit pas être utilisée en tant qu'agent hémostatique prophylactique.

- Ne pas utiliser la matrice FLOSEAL en cas d’infection. Utiliser la matrice FLOSEAL avec précaution sur les endroits contaminés du corps. En cas d’infection ou de développement d’un abcès à l’endroit où la matrice FLOSEAL a été appliquée, il sera peut-être nécessaire d’opérer à nouveau afin de retirer le matériel infecté et d’effectuer un drainage.
- Peu importe le type d’intervention chirurgicale, les chirurgiens doivent tenir compte du volume d’expansion maximal d’environ 20 % de la matrice FLOSEAL après l’application du produit et de ses effets possibles sur les régions anatomiques en périphérie. Le volume d’expansion maximal est atteint après environ 10 minutes.
- L’excès de matrice FLOSEAL (produit non incorporé dans le caillot hémostatique) devrait être retiré en aspergeant délicatement le point d’application, particulièrement lorsque la matrice est utilisée dans, autour ou à proximité du trou de conjugaison de l’os, d’une zone osseuse, de la colonne vertébrale ou du nerf optique et du chiasma.
- L’innocuité et l’efficacité de l’utilisation de la matrice FLOSEAL au cours de procédures ophtalmologiques n’ont pas été définies.
- Ne pas utiliser la matrice FLOSEAL pour maîtriser les hémorragies du post-partum ou les ménorrag ies.
- L’innocuité et l’efficacité de l’utilisation de la matrice FLOSEAL n’ont pas été établies chez les enfants et les femmes enceintes.

Précautions

Généralités

- Pour utilisation unique seulement. Ne pas stériliser de nouveau.
- Puisque la solution de thrombine peut être dénaturée lorsqu’elle est en contact avec des solutions contenant de l’alcool, de l’iode ou des ions de métaux lourds, il faut nettoyer la région d’application et enlever tout antiseptique pouvant contenir de telles substances avant d’appliquer la matrice FLOSEAL.
- Il est conseillé de rapprocher délicatement les tissus lorsque la matrice est placée dans des cavités ou dans des espaces fermés. Si elles sont appliquées sur un point de saignement, les particules de la matrice FLOSEAL gonflent d’environ 20 % lors du contact avec le sang ou autres liquides. Le volume d’expansion maximal est atteint après environ 10 minutes.
- Comme dans le cas des autres agents hémostatiques, il ne faut pas aspirer la matrice FLOSEAL dans la circulation extracorporelle ou dans les circuits de récupération du sang autologues. Il a été démontré que des fragments d’agents hémostatiques à base de collagène peuvent passer à travers des filtres de 40µ pour transfusion des systèmes d’évacuation du sang.
- Ne pas utiliser la matrice FLOSEAL avec du méthacrylate de méthyle ou autres adhésifs à base d’acrylique. Il a été signalé que le collagène microfibrillaire réduisait la solidité des adhésifs à base de méthacrylate de méthyle utilisés pour fixer les dispositifs prothétiques aux surfaces osseuses.
- Ne pas utiliser la matrice FLOSEAL pour le traitement primaire des troubles de coagulation.
- L’innocuité et l’efficacité de l’utilisation combinée de la matrice FLOSEAL et de solutions antibiotiques ou de poudres n’ont pas été établies.
- Aucune étude clinique randomisée n’a été menée quant à l’innocuité et l’efficacité de son utilisation au cours de procédures neurochirurgicales et urologiques.
- Au cours des procédures urologiques, la matrice FLOSEAL ne doit pas être laissée dans le bassinet du rein ou dans les uretères afin d’éliminer la possibilité d’un foyer de formation de calculs.

Renseignements destinés aux patients

- À l’heure actuelle, certains virus comme le parvovirus B19 sont particulièrement difficiles à éliminer ou à inactiver. Le parvovirus B19 atteint plus gravement les femmes enceintes et les sujets immunodéprimés. Les symptômes d’infection par le parvovirus B19 sont la fièvre, la somnolence, les frissons et l’écoulement nasal, suivis, environ deux semaines plus tard, d’éruptions cutanées et d’arthralgie. On incitera les patients à consulter leur médecin advenant de tels symptômes.

Carcinogenèse, mutagenèse et troubles de la fertilité

- Aucune étude à long terme sur les animaux n’a été menée pour évaluer le pouvoir cancérogène de la matrice FLOSEAL, ni pour déterminer les effets de la matrice sur la fertilité.

Grossesse

• On ignore si la matrice FLOSEAL peut causer des anomalies foetales lorsqu'elle est administrée à une femme enceinte ou si elle peut altérer la capacité de reproduction. La matrice FLOSEAL ne doit être administrée à une femme enceinte que si le traitement est vraiment nécessaire dans le cas d'une indication formelle.

Événements indésirables liés à la matrice FLOSEAL

Au cours d'un essai clinique contrôlé en parallèle, randomisé et prospectif utilisant une préparation de la matrice FLOSEAL à base de thrombine d'origine bovine (FLOSEAL), un total de 309 patients ont reçu FLOSEAL ou le témoin (éponge de gélatine + thrombin e). Les événements indésirables les plus fréquents enregistrés pendant et après l'application des agents hémostatiques ont été l'anémie, la fibrillation auriculaire, l'infection et l'hémorragie. Le tableau suivant contient une liste complète des événements indésirables signalés chez plus de 1 % des patients ayant été sous observation au cours de l'essai clinique de base pour le groupe recevant la matrice FLOSEAL. Les événements indésirables correspondants signalés dans le groupe témoin sont indiqués aux fins de comparaison. Aucun des événements indésirables observés n'a été jugé par le chirurgien comme étant « probablement lié » à l'utilisation de FLOSEAL.

Événements indésirables signalés chez plus de 1 % des patients ayant participé à l'essai clinique FLOSEAL		
Événement indésirable	**FLOSEAL**	**Témoin (éponge de g élatine + thrombine)**
Anémie	12 (8 %)	7 (4 %)
Fibrillation auriculaire	10 (6 %)	8 (5%)
Infection	10 (6 %)	11 (7 %)
Hémorragie	6 (4 %)	6 (4 %)
Pneumonie	6 (4 %)	2 (1 %)
Infection des voies urinaires	6 (4 %)	3 (2 %)
Éruption cutanée	5 (3 %)	3 (2 %)
Œdème	5 (3 %)	1 (<1 %)
Hypotension	4 (3 %)	2 (1 %)
Détresse respiratoire	4 (3 %)	3 (2 %)
Confusion	4 (3 %)	0 (0 %)
Déchirure durale	4 (3 %)	4 (3 %)
Fibrillation ventriculaire	4 (3 %)	3 (2 %)
Arythmie	4 (3 %)	0 (0 %)
Insuffisance cardiaque du côté droit	3 (2 %)	2 (1 %)
Thrombosis Arterial	3 (2 %)	8 (5 %)
Fièvre	3 (2%)	2 (1 %)
Atélectasie	3 (2 %)	1 (<1 %)
Effusion pleurale	3 (2 %)	5 (3 %)
Ces chiffres reflètent le nombre de patients dans chaque groupe de traitement signalant au moins un événement indésirable correspondant à un système anatomique modifié de la 5e édition de COSTART. Pour chaque niveau récapitulatif (événement indésirable), les patients ne sont comptés qu'une fois.		

D'autres événements indésirables observés chez 1 % ou moins des patients participants à l'essai clinique sur FLOSEAL sont l'inntfarctus du myocarde, la cellulite, le pneumothorax, la douleur, l'accident vasculaire cérébral, les hallucinations, la paresthésie, la bradycardie, l'abcès, la diarrhée, la rétention urinaire, la déhiscence, l'ulcère de la peau, la réaction transfusionnelle, la dyspnée, l'arrêt cardiaque, l'oedème pulmonaire, la dorsalgie, la tachycardie ventriculaire, la neuropathie, l'insuffisance rénale

aiguë, la nécrose tubulaire rénale, la gastrite, les nausées, les nausées et les vomissements, les éruptions cutanées, l'hyperglycémie et l'ulcère du talon.

Les événements indésirables suivants, tous considérés « légers », ont été jugés par le chirurgien comme étant « possiblement liés » à l'utilisation de FLOSEAL : anémie (2 patients, 1 %), saignement postopératoire léger (1 patient, < 1 %) et inflammation locale (1 patient, < 1 %). Aucun autre événement indésirable n'a été considéré comme lié à l'utilisation de FLOSEAL par le chirurgien.

Les personnes sensibles aux produits d'origine bovine peuvent présenter des réactions allergiques.

Agents hémostatiques à base de gélatine : Événements indésirables signalés

- Les agents hémostatiques à base de gélatine peuvent constituer un foyer d'infection et de formation d'un abcès. On a également observé qu'ils peuvent accentuer la croissance bactérienne.
- Des granulomes de cellules géantes ont été observés aux points d'implantation lorsque FLOSEAL est utilisé dans le cerveau.
- L'accumulation de liquide stérile peut entraîner une compression du cerveau et de la colonne vertébrale.
- De nombreux événements neurologiques ont été signalés lors de l'utilisation d'agents hémostatiques à base de gélatine absorbables aux fins de laminectomies, notamment le syndrome de la queue de cheval, la sténose du canal rachidien, la méningite, l'arachnoïdite, les céphalées, les paresthésies, la douleur, le dysfonctionnement de la vessie et de l'intestin et l'impuissance.
- L'utilisation d'agents hémostatiques à base de gélatine absorbables lors de la réparation des anomalies durales liée aux laminectomies et aux craniotomies, a été associée à divers symptômes: fièvre, infection, paresthésies des jambes, cervicalgie et dorsalgie, incontinence de la vessie et de l'intestin, syndrome de la queue de cheval, vessie neurogène, impuissance et parésie.
- L'utilisation d'agents hémostatiques à base de gélatine absorbables a été associée à la paralysie, en raison de la migration foraminale dans l'os entourant la colonne vertébrale, et à la cécité, en raison de la migration dans l'orbite de l'oeil lors d'une lobectomie, d'une laminectomie et de la réparation d'une fracture du crâne frontale et du lobe lacéré.
- Des réactions relatives aux corps étrangers telles que l'« encapsulation » du liquide ou l'hématome ont été observées aux points d'implantation.
- Une fibrose excessive et une fixation prolongée du tendon ont été signalées lors de l'utilisation des éponges à base de gélatine absorbables pour la réparation d'un tendon coupé.
- Un cas de syndrome de choc toxique a été signalé à la suite de l'utilisation d'agents hémostatiques à base de gélatine absorbables lors d'une chirurgie du nez.
- L'utilisation d'agents hémostatiques absorbables au cours d'une tympanoplastie a également entraîné les événements indésirables suivants : fièvre, échec de l'absorption et perte auditive.

Événements indésirables liés à la thrombine humaine

Comme pour tout autre dérivé du plasma, des réactions anaphylactoïdes ou anaphylactiques peuvent survenir dans de rares cas. Aucun événement indésirable du genre n'a été signalé dans le cadre des essais cliniques au cours desquels un autre produit fabriqué à l'aide du même composant de thrombine humaine a été utilisé. Des réactions légères peuvent être maîtrisées par des antihistaminiques; une hypotension grave nécessite une intervention immédiate selon les principes du traitement de choc.

Équivalence de la thrombine bovine et humaine

La performance de la matrice FLOSEAL à base de thrombine humaine a été comparée à celle de la matrice FLOSEAL initiale (à base de thrombine bovine) sur des échantillons carrés de foie de porcs présentant des saignements.

Les taux de débit sanguin pour les lésions créées dans un modèle de foie de porc ont été enregistrés à des points précis dans le temps et ont été analysés statistiquement selon les méthodes de Blackwelder et de Chang modifiées pour des variables continues. Cette analyse a démontré que la performance de la matrice FLOSEAL est équivalente à celle de FLOSEAL avec une valeur de $p < 0,001$ à chaque intervalle de temps.

De plus, chaque lésion a été notée de façon subjective relativement au saignement, à chaque heure. Ces données ont été analysées à l'aide des méthodes de Blackwelder et de Chang quant aux proportions. Les résultats pour toutes les lésions chez les animaux ont montré que la matrice FLOSEAL et FLOSEAL étaient équivalentes pour chaque intervalle de temps avec $p = 0,015$.

Études cliniques

Objectifs et conception de l'étude : Une étude prospective, randomisée, contrôlée, multicentrique et à spécialités multiples a été menée à l'aide d'une préparation de la matrice FLOSEAL contenant de la thrombine bovine (FLOSEAL). Trois cent neuf (309) patients ont participé à l'étude menée dans 10 centres. L'objectif de l'étude était d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de FLOSEAL dans la maîtrise des saignements peropératoires, comparativement à celles d'une éponge commercialisée de gélatine absorbable composée d'agents hémostatiques, USP (« éponge de gélatine ») + thrombine. Cette étude a été conçue afin de démontrer que le taux de réussite de FLOSEAL était équivalent au taux de réussite du témoin. Les patients devant subir des chirurgies cardiaques, vasculaires, orthopédiques ou de la colonne vertébrale ont également été admis.

Les patients ont été répartis au hasard uniquement après qu'il fut déterminé que l'hémorragie ne pouvait être maîtrisée à l'aide de méthodes conventionnelles (p. ex. pression directe, sutures et [ou] cautérisation) parce qu'elles étaient inefficaces ou impraticables. La maîtrise adéquate de l'hémorragie était définie comme l'arrêt du saignement dans les 10 minutes suivant l'application de l'agent. Le critère d'évaluation principal était la réussite de l'hémostase au premier point de saignement traité. Un des critères d'évaluation secondaires était le temps nécessaire à la survenue de l'hémostase au premier point de saignement traité. Même si de nombreux points de saignement ont été traités chez un même patient, seul le premier point de saignement traité a été utilisé pour déterminer l'efficacité primaire, car il s'agissait du seul point de traitement réellement déterminé au hasard.

Résultats de l'étude clinique

Critère d'évaluation principal : Le critère d'évaluation principal, l'arrêt du saignement de la première lésion dans un délai de 10 minutes, a été réussi à 96 % dans le groupe traité par FLOSEAL et à 77 % dans le groupe témoin. Selon le test de Blackwelder et Chang, le traitement et le témoin ont été équivalents, utilisant une valeur delta (différence cliniquement significative) de 0,15 ($p < 0,0001$). Selon le test de Cochran-Mantel-Haenszel ($p < 0,001$), la différence entre le traitement et le témoin a également été statistiquement significative.

Les données relatives au critère d'évaluation principal ont été stratifiées selon les spécialités chirurgicales individuelles et les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Hémostase dans un délai de 10 minutes – Première lésion seulement (patients en intention de traiter)		
Catégorie de patients	**FLOSEAL**	**Témoin**
Tous les patients	96 % (149/156)	77 % (118/153)
Chirurgies cardiaques	94 % (45/48)	60 % (27/45)
Chirurgies vasculaires	93 % (40/43)	76 % (35/46)
Chirurgies de la colonne vertébrale/orthopédiques	98 % (64/65)	90 % (56/62)

Dans l'ensemble de patients devant subir une chirurgie cardiaque, 88 des 93 patients (95 %) ont subi une chirurgie avec pontage cardiopulmonaire extra-corporel. FLOSEAL a été utilisé aux fins de l'hémostase avant l'annulation des effets de l'héparine causée par l'administration du sulfate de protamine chez 19 des 46 patients. Le sulfate de protamine annule les effets anticoagulants de l'héparine. Les résultats de l'hémostase dans un délai de 10 minutes pour les patients ayant reçu l'héparine, dans les groupes traités par FLOSEAL et par le témoin, avant et après l'annulation des effets de l'héparine causée par l'administration de sulfate de protamine, sont contenus dans le tableau ci-dessous.

Réussite de l'hémostase dans un délai de 10 minutes, avant et après l'administration de protamine (patients ayant subi une chirurgie cardiaque seulement)		
Groupe	**Avant protamine**	**Après protamine**
FLOSEAL	89 % (17/19)	96 % (26/27)
Témoin	36 % (5/14)	75 % (21/28)

Le taux de réussite de FLOSEAL n'a pas semblé être affecté par l'administration ou non de sulfate de protamine chez le patient. Cette conclusion est tirée du fait que le taux de réussite de FLOSEAL avant l'administration de sulfate de protamine était similaire au taux de réussite après l'administration de sulfate de protamine. Comparativement, le taux de réussite de l'hémostase dans le groupe témoin était nettement inférieur avant l'annulation des effets de l'héparine engendrée par l'administration de sulfate de protamine.

Critère d'évaluation secondaire : Un des critères d'évaluation secondaires était le temps nécessaire à

la survenue de l’hémostase au premier point de saignement traité. Les données correspondant au délai avant l’hémostase sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Pourcentage cumulatif des patients présentant une hémostase complète Première lésion (protocole valide pour patients*)		
Intervalle de temps	**FLOSEAL**	**Témoin**
0 à 1 minute	41 % (62/153)	21 % (32/150)
1 à 2 minutes	69 % (106/153)	32 % (48/150)
2 à 3 minutes	85 % (130/153)	48 % (72/150)
3 à 6 minutes	93 % (143/153)	68 %(102/150)
6 à 10 minutes	97 % (149/153)	77 % (115/150)
**Six (6) patients, dont 3 dans le groupe traité par FLOSEAL et 3 dans le groupe témoin, ont été exclus de l’étude en raison de déviations du protocole lors de la prise des mesures d’hémostase au premier point de saignement.*		

Lors de la stratification des données par spécialité chirurgicale, les délais moyens avant l’hémostase du groupe traité par FLOSEAL étaient inférieurs à ceux du groupe témoin, et ce, pour toutes les spécialités. Les délais moyens sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Délai avant l’hémostase pour la première lésion uniquement (protocole valide – lésions)		
	Délai moyen avant l’hémostase en minutes (intervalle de confiance de 95 %*)	
Catégorie de patients	**FLOSEAL**	**Témoin**
Tous les patients	2,0 (1,5, 2,5)	6,0 (5,5, 6,0)
Chirurgies cardiaques	2,8 (2,0, 4,0)	8,0 (6,0, 8,5)
Chirurgies vasculaires	2,5 (2,0, 4,0)	6,5 (4,5, 8,0)
Chirurgies de la colonne vertébrale/orthopédiques	1,5 (1,0, 1,5)	3,0 (2,0, 4,5)

**Intervalle de confiance avec la correction de Bonferroni.*

Utilisation de FLOSEAL comme agent hémostatique pour les saignements de nez/des sinus

FLOSEAL a été utilisé comme agent hémostatique pour la maîtrise des saignements opérationnels et post-opératoires (épistaxis) dans le cadre de chirurgies du nez/des sinus chez 18 patients (30 points d’application). Les patients ont été observés pendant 24 heures après la chirurgie, et toutes les complications et épisodes d’épistaxis ont été enregistrés durant cette période. Les saignements peropératoires ont cessé pour les 30 points d’application (100 %). Aucune complication peropératoire n’a été signalée dans ce groupe. Un patient a présenté des symptômes d’épistaxis 6 heures après la chirurgie; ce patient a été traité sans incident et a reçu son congé de l’hôpital un jour après la chirurgie.

Présentation

La matrice FLOSEAL est présentée selon la configuration indiquée dans le tableau ci-dessous.

Configuration de la matrice hémostatique FLOSEAL	
Matrice gélatineuse	Thrombine
• 1 x seringue de 5 mL avec matrice gélatineuse • 1 x seringue de 5 mL avec raccord Luer femelle complet • 1 x cuvette pour la thrombine • Embouts applicateurs (2)	• 1 x fiole de thrombine (humaine) contenant : • Thrombine à 2 500 UI • 225-275 mg de protéine totale • 40-60 mg de chlorure de sodium • 12-18 mg de glycine • 1 x fiole de solution de chlorure de calcium, 5 mL • 200 µmol $CaCl_2$ • 1 x seringue de 5 mL pourvue d’une aiguille

L’emballage comprend également le mode d’emploi de la matrice hémostatique FLOSEAL.

Instructions d'utilisation

La thrombine doit être ajoutée à la matrice gélatineuse avant l'utilisation.

Préparation de la matrice FLOSEAL

Vérifier l'ensemble du contenu de l'emballage de la matrice FLOSEAL. Ne pas utiliser si les fioles ou l'emballage ont été ouverts ou endommagés.

Ouverture de l'emballage

- Placer la thrombine, les fioles de diluant, et la seringue avec aiguille hors du champ stérile. Ces composants seront reconstitués avant d'être transférés sur le champ stérile.
- Ouvrir l'emballage extérieur contenant la matrice gélatineuse et déposer l'emballage intérieur stérile dans le champ stérile. Une fois placé dans le champ opératoire, l'emballage intérieur peut être ouvert en tout temps.

Préparation de la solution de thrombine

- Retirer le couvercle amovible de la fiole de solution de chlorure de calcium. Retirer le couvercle amovible de plastique de la fiole de thrombine. Désinfecter les bouchons en caoutchouc des deux fioles avec une solution germicide et laisser sécher. Ne pas utiliser de préparations contenant de l'iode, telles que Betadine, pour désinfecter.
- À l'aide de la seringue de 5 mL pourvue d'une aiguille, transférer toute la solution de chlorure de calcium de 5 mL dans la fiole contenant la thrombine lyophilisée. Garder la seringue de 5 mL pourvue d'une aiguille dans la fiole de thrombine. Jeter la fiole de solution de chlorure de calcium adéquatement.
- Agiter doucement la fiole de thrombine jusqu'à la dissolution complète de la thrombine. Une fois reconstituée, la solution de thrombine doit être utilisée rapidement. Toutefois, la solution peut être utilisée jusqu'à 4 heures après la reconstitution.
- Aspirer la solution de thrombine dans la seringue. Transférer la solution de thrombine dans le champ stérile en la distribuant dans la petite cuvette fournie dans l'emballage de la matrice gélatineuse. Jeter la fiole de thrombine vide et la seringue de 5 mL pourvue d'une aiguille adéquatement.

Mélange de la solution de thrombine dans la matrice gélatineuse

- Une seringue de 5 mL pourvue d'un raccord Luer femelle complet est fournie avec la matrice gélatineuse. À l'aide de la seringue, aspirer la solution de thrombine de la petite cuvette jusqu'à la ligne indiquée (4 mL).
- Retirer délicatement le capuchon du raccord du Luer de la seringue de la matrice gélatineuse afin d'éviter de renverser des granules. Connecter cette seringue et celle contenant la solution de thrombine. Appuyer sur le piston de la seringue de solution de thrombine pour transférer complètement la solution dans la seringue contenant la matrice gélatineuse. Cette opération constitue « un passage ». Transférer le mélange de solution de thrombine-matrice gélatineuse d'une seringue à l'autre à au moins vingt reprises. Au moment de mélanger, ne pas essayer de forcer les gros amas secs de la matrice gélatineuse dans le raccord Luer, car il pourrait s'obstruer. Après les quelques premiers passages, la majeure partie de la matrice gélatineuse devrait être hydratée. Le contenu devrait donc passer rapidement entre les seringues pour faciliter le mélange complet. À la fin du mélange, le produit doit se retrouver dans la seringue identifiée par la marque FLOSEAL.
- S'assurer que la seringue étiquetée FLOSEAL contient la matrice FLOSEAL.
- Au besoin, connecter un embout applicateur à la seringue de la matrice FLOSEAL. La matrice FLOSEAL peut aussi être extrudée directement de la seringue.
- La consistance du produit peut ne pas être optimale si celui-ci est utilisé dans les 30 secondes suivant la préparation.
- La matrice FLOSEAL peut être utilisée jusqu'à deux (2) heures après le mélange avec la solution de thrombine.
- Au besoin, transférer la matrice FLOSEAL dan s une seringue plus petite (p. ex. 3 mL) pour extrusion par des embouts applicateurs plus longs.

Mise en place/application de la matrice FLOSEAL

Ne pas injecter la matrice FLOSEAL dans les vaisseaux sanguins. Voir les sections sur les contre-indications, les mises en garde, les précautions et les événements indésirables contenues dans ce mode d'emploi.

Pour obtenir de meilleurs résultats, la matrice FLOSEAL doit être en contact complet avec la surface du tissu en hémorragie.

Les particules de la matrice FLOSEAL gonflent d'environ 20 % lors du contact avec le sang ou d'autres liquides. Le volume d'expansion maximal est atteint après environ 10 minutes.

Technique d'application

- Localiser la source de l'hémorragie sur la surface du tissu. Il s'agit du point cible d'application de la matrice FLOSEAL.
- Apposer manuellement une compresse de gaze humectée de solution saline stérile (sans héparine) sur la surface en hémorragie et utiliser l'embout applicateur (ou embout de seringue) pour distribuer la matrice FLOSEAL entre l'éponge et la surface en hémorragie. La compresse de gaze maintiendra la matrice FLOSEAL en place sur la surface en présence d'une hémorragie. Appliquer une quantité suffisante de matrice FLOSEAL pour créer un « amas » de matière à la source du saignement.
- Dans le cas des anomalies de tissus (« dépressions » ou « cratères »), commencer par appliquer la matrice FLOSEAL sur la partie la plus creuse de la lésion et continuer d'appliquer le produit en retirant la seringue (ou l'embout applicateur, le cas échéant) de la lésion. Cette action de « remplissage » permettra de s'assurer que la matrice FLOSEAL entre en contact avec toute la surface qui saigne au point d'anomalie du tissu.
- Appliquer une compresse de gaze pour maintenir la matrice FLOSEAL sur la surface qui saigne, en s'adaptant à la lésion.
- Après environ deux minutes, soulever la compresse de gaze et vérifier la plaie. Si la plaie ne saigne plus, l'excès de matrice FLOSEAL (non incorporée dans le caillot hémostatique) doit être retiré en l'aspergeant délicatement.
- Pour réduire au minimum la désintégration du caillot, retirer les compresses de gaze après l'hémostase. Si la compresse de gaze adhère au nouveau caillot, asperger la compresse de solution saline sans héparine et la retirer délicatement de la surface traitée.
- En cas d'hémorragies prolongées, marquées par la saturation et le saignement entre les granules, insérer l'embout applicateur au centre de la masse de matrice FLOSEAL précédemment déposée afin d'appliquer une nouvelle quantité de FLOSEAL aussi près que possible de la surface du tissu. Après une nouvelle application de la matrice FLOSEAL, apposer de nouveau une compresse de gaze pendant encore deux minutes, puis vérifier le point de saignement. Répéter cette étape au besoin.
- Si la plaie ne saigne plus, l'excès de matrice FLOSEAL non incorporée dans le caillot hémostatique doit être retiré en l'aspergeant délicatement.
- Ne pas briser le caillot de matrice FLOSEAL par des manipulations physiques. La matrice FLOSEAL incorporée dans le caillot hémostatique devrait être laissée en place.

Pour applications nasales/sinusales

Dans les cas de chirurgie endoscopique des sinus et d'épistaxis

- Appliquer la matrice FLOSEAL à la source du saignement à l'aide d'un applicateur atraumatique d'une longueur appropriée attaché à la seringue de la matrice FLOSEAL.
- Appliquer une quantité suffisante de matrice FLOSEAL pour couvrir abondamment toute la surface qui saigne.
- À l'aide de pince ou d'un autre instrument approprié, placer délicatement une gaze de coton humide sur la matrice pendant environ 1 à 2 minutes afin de s'assurer que le produit demeure en contact avec le tissu qui saigne. En cas d'hémorragies prolongées, marquées par la saturation et le saignement entre les granules, insérer l'embout d'applicateur au centre de la masse de matrice FLOSEAL précédemment déposée, aussi près que possible de la surface du tissu. Après une nouvelle application de la matrice FLOSEAL, apposer de nouveau une gaze de coton humide pendant encore une minute, puis vérifier le point de saignement. Répéter cette étape au besoin.
- Après l'hémostase, retirer la gaze de coton. L'excès de matrice FLOSEAL doit être retiré en l'aspergeant délicatement ou en l'aspirant soigneusement. Éviter de briser le caillot formé en partie de la matrice FLOSEAL.

- La matrice FLOSEAL ne doit pas être retirée après l'intervention chirurgicale, car elle est biorésorbée.
- Il n'est pas nécessaire de procéder au tamponnement de la fosse nasale quand l'hémostase a été satisfaisante avec FLOSEAL.
- L'utilisation de la matrice FLOSEAL pour le soutien mécanique n'a pas été étudiée.

Conditions de conservation

L'emballage de la matrice FLOSEAL doit être conservé à une température comprise entre 2 et 25 °C (36 à 77 °F). N e pas congeler.

Baxter Healthcare SA
8010 Zurich, Switzerland

Baxter Healthcare Corporation
21026 Alexander Court
Hayward, CA 94545, USA

Service à la clientèle : 1 800 423-2090

N° de renouvellement : 1501398 (boîte de 6)

Des parties de cet emballage sont couvertes par des brevets américains n° 4640834, n° 5209776, n° 5292362, n° 5714370, n° 6063061 et n° 6066325, brevet européen n° EP0542880B1, et par d'autres demandes de brevets en instance.

Code de référence : 0706818
Rév. : 3

Définition des symboles

	Attention, consulter le mode d'emploi
	Ne pas réutiliser
STERILE	Stérile
STERILE R	Stérilisée par rayonnement
LATEX	Sans latex
	Ne pas injecter dans les vaisseaux sanguins
	Ne pas utiliser le produit si l'emballage est endommagé
2°C (36 F) 25°C (77 F)	Condition de conservation du produit